

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09187520 A**

(43) Date of publication of application: **22.07.97**

(51) Int. Cl.

A61N 1/30

(21) Application number: **08020499**

(22) Date of filing: **10.01.96**

(71) Applicant: **HISAMITSU PHARMACEUT CO
INC**

(72) Inventor: **MORI KENJI
KUZUMAKI NORIYUKI
SUGIBAYASHI KENJI
MORIMOTO KAZUTOSHI**

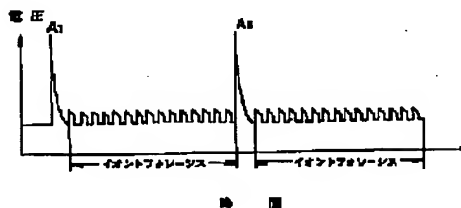
(54) **PERCUTANEOUS OR PERMUCOSAL DRUG
TRANSMISSION METHOD**

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To make it possible to dose sufficient drugs to the skin and mucous membrane even if these drugs are large in required dosage or are low in the absorption from the skin and the mucous membranes by making combination use of electroporation and pulse depolarization type iontophoresis for the skin or the mucous membranes.

SOLUTION: A high voltage is first impressed by applying the first time of the electroporation A_1 before the application of the iontophoresis. In succession thereto, the iontophoresis operation by the pulse depolarization type energization is applied for a prescribed period and thereafter, the high voltage by the second time of the electroporation A_2 is impressed. These operations are successively repeated at need, by which the dosage is executed. The iontophoresis by the pulse depolarization type energization is used in combination, by which the drugs are extremely effectively transmitted from the holes formed by applying the electroporation.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-187520

(43) 公開日 平成9年(1997)7月22日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 N 1/30

識別記号

庁内整理番号

F I

A 6 1 N 1/30

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-20499

(22) 出願日 平成8年(1996)1月10日

(71) 出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72) 発明者 森 健二

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久

光製薬株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 葛巻 紀行

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久

光製薬株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 杉林 堅次

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目9番22号

(72) 発明者 森本 雍憲

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号

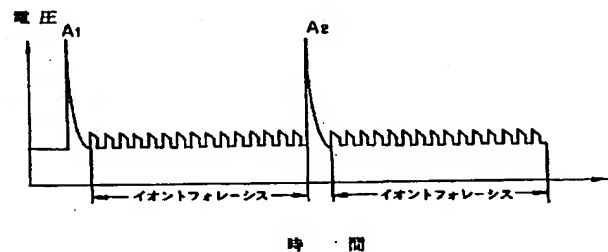
(74) 代理人 弁理士 加茂 裕邦

(54) 【発明の名称】 経皮又は経粘膜薬物送達方法

(57) 【要約】

【課題】皮膚や粘膜に対する電気刺激が少なく、しかも必要投与量の多い薬物や生理活性物質についても、或いは皮膚又は粘膜からの吸収が低い薬物や生理活性物質についても、生体に対して十分な量を送達、投与する。

【解決手段】薬物や生理活性物質を経皮又は経粘膜より生体内へ送達するに当たり、皮膚又は粘膜に対しエレクトロポレーションとパルス脱分極型イオントフォレーションとを併用することを特徴とする薬物や生理活性物質を生体内へ送達する方法。



【特許請求の範囲】

【請求項1】薬物や生理活性物質を経皮又は経粘膜より生体内へ送達するに当たり、皮膚又は粘膜に対しエレクトロポレーションとパルス脱分極型イオントフォレーシスを併用することを特徴とする薬物や生理活性物質を生体内へ送達する方法。

【請求項2】皮膚又は粘膜に対してエレクトロポレーションを適用した後、パルス脱分極型イオントフォレーシスを適用する請求項1記載の薬物や生理活性物質を生体内へ送達する方法。

【請求項3】皮膚又は粘膜に対してエレクトロポレーションを適用した後、パルス脱分極型イオントフォレーシスを適用し、両操作を順次繰り返すことからなる請求項1記載の薬物や生理活性物質を生体内へ送達する方法。

【請求項4】皮膚又は粘膜に対しパルス脱分極型イオントフォレーシスを適用した後、エレクトロポレーションを適用し、両操作を順次繰り返すことからなる請求項1記載の薬物や生理活性物質を生体内へ送達する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医療分野において用いられるイオントフォレーシスとエレクトロポレーションを併用することにより薬物や生理活性物質を生体内へ送達する方法に関し、より詳しくは薬物や生理活性物質を経皮又は経粘膜より生体内へ送達するに当り、イオントフォレーシスとエレクトロポレーションとを同時に使用することにより薬物や生理活性物質を生体内へ投与する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、皮膚や粘膜から薬物や生理活性物質（以下生理活性物質を含めて適宜「薬物」という）の吸収を促進させる方法として電気駆動力を利用したイオントフォレーシスが研究され、開発されてきている。このイオントフォレーシスはイオン化した薬物の貯蔵層を含む電極を有する関導子と薬物を含有しない対電極を有する不関導子とを皮膚又は粘膜に貼付して両電極間に通電し、皮膚や粘膜への薬物又は生理活性物質の吸収を促進させるものである。

【0003】この場合、その通電方法としては直流型、パルス型、或いはパルス脱分極型その他各種手法がある。このうちパルス脱分極型の通電は、直流型やパルス型に比べて高い電流を適用しても皮膚や粘膜に与える刺激が少ないという利点がある。しかしこのイオントフォレーシス技術は、皮膚や経粘膜から薬物を吸収させ送達するための促進法として有用であるが、必要投与量の多い薬物や皮膚や経粘膜からの吸収が低い薬物に対しては必ずしも十分とは言えない。

【0004】一方、エレクトロポレーション（electroporation：電気穿孔法）は、主として遺伝子導入に使用されている方法であり、皮膚や細胞膜な

どの生体膜に対して瞬時に高電圧を負荷することにより生体膜に短時間小孔を生じさせ（すなわち膜構造の組織を開き）、それが修復される前に細胞内へDNA等を導入するものである。そして近年、この技術は経皮、或いは経粘膜からの薬物の送達に応用することも検討、研究されている【特公表平3-502416号、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: p. 10504-10508 (1993)】。

【0005】さらに「Pharm. Res. Vol. 11, No. 12,」p. 1809-1814 (1994年)によれば、イオントフォレーシスとエレクトロポレーションとを併用して薬物（Hormone (LHRH)）を投与する試みが報告されている。この報告によればイオントフォレーシス単独よりも高い薬物透過が得られているが、ここでのイオントフォレーシスの通電方法は直流型である。しかし、本発明者等の各種試験によれば、この通電方法では皮膚に対して強い電気刺激が生じ、それかといって直流のイオントフォレーシスの出力電流を電気刺激を生じない程度の電流（例えば0.1mA）としたのでは、薬物送達効果は殆んど得られない。そしてこのような点は、その通電方法としてパルス（非脱分極）型を用いた場合についても同様であった。

【0006】以上のように、これらの両技術を用いて皮膚や粘膜から薬物を送達しようとした場合、（1）エレクトロポレーション単独やイオントフォレーシス単独では皮膚や粘膜からの薬物透過は不十分であり、（2）また、上記報告のようにエレクトロポレーションと直流型又はパルス型電流によるイオントフォレーシスを併用すると、エレクトロポレーションにより形成された孔にイオントフォレーシスによる電流が集中し、皮膚や粘膜に対する強い電気刺激が生じてしまう。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明においては、イオントフォレーシスやエレクトロポレーションに関するそのような現状に鑑み、各種多方面から研究、検討を重ねているうち、これらエレクトロポレーションとイオントフォレーシスとを特定の手法及び手段により併用することにより、上記のような問題点を解決することに成功し、皮膚や粘膜に対する電気刺激が少なく、必要投与量の多い薬物や皮膚や粘膜からの吸収が低い薬物に対しても十分な薬物を投与できる方法を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、薬物や生理活性物質を経皮又は経粘膜より生体内へ送達するに当たり、皮膚又は粘膜に対しエレクトロポレーションとパルス脱分極型イオントフォレーシスとを併用することを特徴とする薬物や生理活性物質を生体内へ送達する方法を提供するものである。

【0009】

3

【発明の実施の形態】本発明においては、皮膚又は粘膜に対してパルス脱分極型の通電を用いてイオントフォレーシスを適用するに際して、少なくとも1回エレクトロポレーションを適用するが、この態様としては下記

(1)～(4)のような各種態様により実施することができる。

(1) まずエレクトロポレーションを適用した後、パルス脱分極型通電によるイオントフォレーシスを適用する。

(2) まずエレクトロポレーションを適用した後、パルス脱分極型通電によるイオントフォレーシスを適用し、これらの操作を順次繰り返す。

(3) まずパルス脱分極型通電によるイオントフォレーシスを適用した後、エレクトロポレーションを適用し、次いでパルス脱分極型通電によるイオントフォレーシスを適用する。

(4) まずパルス脱分極型通電によるイオントフォレーシスを適用した後、エレクトロポレーションを適用し、次いでパルス脱分極型通電によるイオントフォレーシスを適用し、これらの操作を順次繰り返す。

【0010】図1は、これらの併用通電パターンのうちの一例を示すもので、上記(1)～(4)の態様で言えば(2)の態様を示している。図1のとおり、イオントフォレーシスを適用する前に、まず第1回目のエレクトロポレーションA₁を適用して高電圧を印加する。これに続きパルス脱分極型通電によるイオントフォレーシス操作を所定期間適用し、次いで第2回目のエレクトロポレーションA₂による高電圧を印加し、必要に応じこれらの操作を順次繰り返すことにより行うことができる。

【0011】このように本発明においては、上記併用操作により皮膚や粘膜から薬物をきわめて効果的に送達するものである。本発明の好ましい態様では、まずエレクトロポレーションにより皮膚や粘膜に対して孔を形成する。しかしこれだけでは元々皮膚や粘膜透過性の低い薬物に対しては透過促進効果が望めず、十分な量を送達することができない。そこでこのエレクトロポレーションに続き、パルス脱分極型通電によるイオントフォレーシスを併用することにより、エレクトロポレーションを適用して形成した孔から薬物がきわめて効果的に送達される。

【0012】エレクトロポレーションで処理した皮膚や粘膜に対して直流型やパルス(非脱分極)型通電によるイオントフォレーシスを適用するとイオントフォレーシス単独の適用時に比べて刺激性が劇的に増加する。しかし、本発明のようにエレクトロポレーションとパルス脱分極型通電によるイオントフォレーシスを組み合わせた適用によれば、パルス脱分極型のイオントフォレーシス単独適用時と刺激性は変わらず低刺激性であった。この理由は詳細には明らかではないが、恐らく直流型やパルス型の通電によるイオントフォレーシスではエレクトロ

4

ポレーションにより形成された孔に電流が集中し、過度に電流密度が特異的に上昇するためと推認される。

【0013】これに対して、本発明のようにパルス脱分極型通電によるイオントフォレーシスを用いれば、エレクトロポレーションにより形成された孔に電流が集中しても瞬時に脱分極をするために皮膚に対する電気刺激は生じない。すなわち、本発明においては、唯一エレクトロポレーションとイオントフォレーシスのうちでも唯一パルス脱分極型の通電によるイオントフォレーシスとの組み合わせだけが薬物透過促進の点と皮膚や粘膜に対する刺激点の両面から最適な組み合わせであることを見出したものである。

【0014】本発明におけるイオントフォレーシス用の電極としては、アルミニウム又はその合金、チタン又はその合金、鉄又はその合金、炭素等の分極性電極や銀、塩化銀、銅、塩化銅、或いはこれらをベースとする銀/塩化銀(銀に塩化銀を付着させたものや両者の混合体等)、銅/塩化銅(銅に塩化銅を付着させたものや両者の混合体等)等の非分極性電極の何れも使用することができるが、好ましくは非分極性の電極が用いられる。その組合せの好ましい一例としては、陽極側の電極として非分極性電極の銀や銅をベースとする電極を使用し、陰極側の電極としては塩化銀や塩化銅をベースとする電極が挙げられるが、さらに好ましくは陽極側には銀をベースとし、陰極側には塩化銀をベースとする電極が使用される。

【0015】また、本発明のパルス脱分極型通電によるイオントフォレーシスにおける適用電流は0.01～10mA程度、好ましくは0.01～5mAであり、また、適用電圧としては0.1～50Vの範囲であり、好ましくは1～30V、さらに好ましくは3～15Vである。さらにパルス脱分極型のパルス周波数は100Hz～1000kHzの範囲であり、好ましくは1kHz～500kHz、さらに好ましくは1.0kHz～300kHzである。

【0016】また、ON/OFF比としては1～99%の範囲で適用できるが、好ましくは10～80%、さらに好ましくは15～50%である。また、エレクトロポレーション用の電極としては分極性、非分極性の何れも使用される。エレクトロポレーションの適用電圧としては10～2000V/cmの範囲であり、好ましくは50～1000V/cm、さらに好ましくは50～500V/cmである。エレクトロポレーションの通電パターンとしては好ましくは指数対数型波か矩形型波が用いられる。前述のとおりエレクトロポレーションは、イオントフォレーシス適用前又はその途中で1回又は2回以上通電すればよい。

【0017】本発明の方法により適用される薬物又は生理活性物質としては、特に限定はなく、例えばモルヒネ、フェンタニル、ペチジン、コデイン、ブプレノルフ

イン、ブトルファノール、エプタゾシン、ペンタゾシンなどの中枢性鎮痛薬やインスリン、カルシトニン、カルシトニン関連伝子ペプチド、バソプレッシン、デスモプレッシン、プロチレリン (TRH)、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、黄体形成ホルモン放出因子 (LHRH)、成長ホルモン放出ホルモン (GRH)、神経成長因子 (NGF) 及びその他の放出因子、アンギオテンシン (アンジオテンシン)、副甲状腺ホルモン (PTH)、甲状腺刺激ホルモン (TSH、サイロトロピン)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体形成ホルモン (LH)、プロラクチン、血清性性線刺激ホルモン、胎盤性性線刺激ホルモン (HCG)、下垂体性性線刺激ホルモン (HMG)、成長ホルモン、ソマトスタチン、グルカゴン、ソマトメジン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、エンドルフィン、エンケファリン、エンドセリン、コレストキニン、ニューロテンシン、インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリン、エリスロポエチン、スーパーオキシドデスムターゼ (SOD)、顆粒球刺激因子 (G-CSF)、腸管血管拡張ペプチド (VIP)、ムラミルジペプチド、コルチコトリピン、ヒト心房性利尿ペプチド (h-ANP)、ウロガストロン等のペプチド類、カルマバゼピン、クロルプロマジン、ジアゼパム、ニトラゼパム等の精神安定薬、ブレオマイシン、アドレアマイシン、5-フルオロウラシル、マイトマイシン等の抗悪性腫瘍薬、ジギタリス、ジゴキシン、ジギトキシン等の強心症薬、エストラジオール、テストステロン等の性ホルモン、レセルピン、クロニジン等血圧降下剤等を挙げることができるが、これらに限定はされるものではない。

【0018】

【実施例】以下、本発明の実施例を実験例1及び実験例2を基に説明するが、本発明はこれらに限定されないことは勿論である。実験例1においてはエレクトロポレーションとイオンフォレーシスの併用効果による薬物の皮膚透過促進効果 (実施例1) をエレクトロポレーション単独 (比較例1-1) 及びイオンフォレーシス単独 (比較例1-2) の場合と比較して示し、また実験例2では、エレクトロポレーション適用後のパルス脱分極型イオンフォレーシスの電気刺激 (実施例2) とエレクトロポレーション適用後のパルス型イオンフォレーシス (比較例2-1) 及び直流型イオンフォレーシスの電気刺激 (比較例2-2) との比較実験を示している。

【0019】《実施例1》エレクトロポレーションとパルス脱分極型イオンフォレーシスの併用

本実施例1においては図2に示すようなフランチ型透過実験セルを使用した。図2中、1はラットから摘出した皮膚であり、この皮膚1を挟み、相対峙させてドナー層2及びレシーバー層3が配置されている。4はエレクトロポレーション用電極、5はイオンフォレーシス用電極であり、このうち電極5は皮膚1の上面に図示のよう

に当接して配置してある。また電極4は、皮膚1に対して例えば面状等で接触させるようにしても差し支えないが、図2では皮膚1に直かに点接触させている。6はイオンフォレーシス用及びエレクトロポレーション用を兼ねた電極である。また7はサンプリングポートであり、サンプリング液をここから取り出し、測定した。

【0020】ヘアレスラットから摘出した皮膚をフランチ型透過実験セル (図2中、符号1参照) にセットした。薬物溶液として生理食塩水に50mg/mlの濃度になるようにマンニトール (一部に ^{14}C マンニトールを含む) を溶解させてドナー溶液とした。エレクトロポレーションは1時間ごとに電圧500Vを適用し、パルス脱分極型イオンフォレーシスは定電流で3mAを適用した。レシーバー溶液には生理食塩水を適用し、サンプリングポートから経時的に100 μl をサンプリングし、液体シンチレーションカウンタにより ^{14}C マンニトールの放射活性を測定し、マンニトールの透過量を求めた。

【0021】〈比較例1-1〉エレクトロポレーション単独の適用

本比較例1-1での実験装置としては図3に示すようなフランチ型透過実験セルを使用した。図3中、図2と共通する部分には図2の場合と同じ符号を使用している。ヘアレスラットから摘出した皮膚を図3中符号1として示すようにセットした。薬物溶液として生理食塩水に50mg/mlの濃度になるようにマンニトール (一部に ^{14}C マンニトールを含む) を溶解させドナー溶液とした。エレクトロポレーションは1時間ごとに電圧500Vを適用した。レシーバー溶液には生理食塩水を適用し、サンプリングポートから経時的に100 μl をサンプリングし、液体シンチレーションカウンタにより ^{14}C マンニトールの放射活性を測定し、マンニトールの透過量を求めた。

【0022】〈比較例1-2〉イオンフォレーシス単独の適用

本比較例1-2での実験装置としては図4に示すようなフランチ型透過実験セルを使用した。図4中、図2と共通する部分には図2の場合と同じ符号を使用している。ヘアレスラットから摘出した皮膚を図4中符号1として示すようにセットした。薬物溶液として生理食塩水に50mg/mlの濃度になるようにマンニトール (一部に ^{14}C マンニトールを含む) を溶解させドナー溶液とした。パルス脱分極型イオンフォレーシスは定電流で3mAを適用した。レシーバー溶液には生理食塩水を適用し、サンプリングポートから経時的に100 μl をサンプリングし、液体シンチレーションカウンタにより ^{14}C マンニトールの放射活性を測定し、マンニトールの透過量を求めた。

【0023】図5は、以上実施例1、比較例1-1及び比較例1-2の実験結果である。図5のとおり、実施例

1におけるエレクトロポレーションとパルス脱分極型イオントフォレーシスの併用では6時間までに $321.9 \pm 35.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 透過したが、比較例1-1のエレクトロポレーション単独では $51.5 \pm 7.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、比較例1-2のパルス脱分極型イオントフォレーシス単独では $92.3 \pm 12.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ しか透過しなかった。

【0024】すなわち、エレクトロポレーションとパルス脱分極型イオントフォレーシスを本発明のように併用した場合、エレクトロポレーション単独の6倍、パルス脱分極型イオントフォレーシス単独の3倍にも及ぶ透過効果が得られている。このようにエレクトロポレーションとパルス脱分極型イオントフォレーシスを併用することによりエレクトロポレーション単独やパルス脱分極型イオントフォレーシス単独に比べてきわめて優れた薬物透過効果が得られる。

【0025】《実施例2》ヒトの上腕部の皮膚に対してエレクトロポレーションを $500\text{V}/\text{cm}$ の電圧（コンデンサー容量 $25\mu\text{FD}$ ）で適用し、その後パルス脱分極型イオントフォレーシスを電流 3mA で適用して（電極面積 2.5cm^2 ）、皮膚に対する刺激を調べた。

〈比較例2-1〉ヒトの上腕部の皮膚に対しエレクトロポレーションを $500\text{V}/\text{cm}$ の電圧（コンデンサー容量 $25\mu\text{FD}$ ）で適用した後、パルス型イオントフォレーシスを電流 3mA で適用し（電極面積 2.5cm^2 ）、皮膚に対する刺激を調べた。

〈比較例2-2〉ヒトの上腕部の皮膚に対しエレクトロポレーションを $500\text{V}/\text{cm}$ の電圧（コンデンサー容量 $25\mu\text{FD}$ ）で適用した後、直流型イオントフォレーシスを電流 3mA で適用し（電極面積 2.5cm^2 ）、皮膚に対する刺激を調べた。

【0026】《試験結果》実施例2すなわちエレクトロポレーションを適用した後、パルス脱分極型イオントフォレーシスを併用した場合において電気刺激は感じなかったが、比較例2-1のエレクトロポレーションとパルス型イオントフォレーシスの併用や比較例2-2のエレクトロポレーションと直流型イオントフォレーシスの併用の場合には、イオントフォレーシスによる電気刺激を感じた。これはパルス型電流や直流型電流ではエレクトロポレーション後に形成された孔に過度に電流が集中するのに対して、パルス脱分極型イオントフォレーシスに

おいては、1パルス毎に脱分極を繰り返すため、電気刺激が感じられないことに起因するものと解される。

【0027】以上、実験例1のとおりエレクトロポレーションとパルス脱分極型イオントフォレーシスの併用により、皮膚に対する電気刺激もなく、それぞれを単独に（エレクトロポレーション単独、イオントフォレーシス単独）で適用する場合に比べて、薬物の皮膚透過を顕著に促進させることができた。また、実験例2のとおり、エレクトロポレーションとパルス脱分極型イオントフォレーシスとを併用することにより、エレクトロポレーションとパルス型や直流型のイオントフォレーシスとを併用する場合に比べて、皮膚や粘膜に対する電気刺激をきわめて有効に少なくすることができる。

【0028】

【発明の効果】本発明によれば、皮膚や粘膜に対する電気刺激が少なく、しかも必要投与量の多い薬物や生理活性物質についても、或いは皮膚又は粘膜からの吸収が低い薬物や生理活性物質についても、生体に対して十分な量を投与できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明におけるエレクトロポレーションとパルス脱分極型イオントフォレーシスとの併用時の通電パターン。

【図2】本発明の実施例1で使用したフランツ型透過実験セルの概略図。

【図3】比較例1-1で使用したフランツ型透過実験セルの概略図。

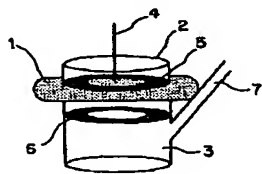
【図4】比較例1-2で使用したフランツ型透過実験セルの概略図。

【図5】実施例1及び比較例1-1～比較例1-2におけるマンニトールの透過量を示す図。

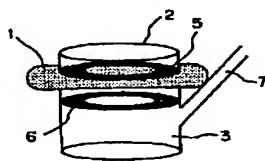
【符号の説明】

- 1 皮膚
- 2 ドナー層
- 3 レシーバー層
- 4 エレクトロポレーション用電極
- 5 イオントフォレーシス用電極
- 6 イオントフォレーシス用及びエレクトロポレーション用を兼ねた電極
- 7 サンプルポート

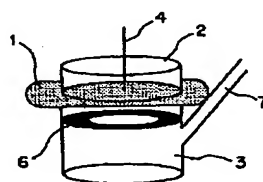
【図2】



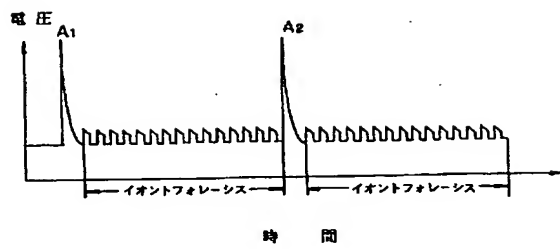
【図3】



【図4】



【図1】



【図5】

